

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

THÈSE

N°

678

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

MARTIN, Pierre, Marie, René

né le 31 Août 1932 à SAINT-QUENTIN (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE D'UN NOUVEL HYPOTENSEUR

L'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE

Président : M. André LEMAIRE (Professeur)

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : MARTIN

Prénoms : Pierre, Marie, René

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

MARTIN, Pierre, Marie, René
Etude clinique et expérimentale
d'un nouvel hypotenseur : l'alpha-
tocophérylquinone
Paris Dact. In 4° 35 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

2

MARTIN, Pierre, Marie, René
Etude clinique et expérimentale
d'un nouvel hypotenseur : l'alpha-
tocophérylquinone
Paris Dact. In 4° 35 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

3

MARTIN, Pierre, Marie, René
Etude clinique et expérimentale
d'un nouvel hypotenseur : l'alpha-
tocophérylquinone
Paris Dact. In 4° 35 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

4

MARTIN, Pierre, Marie, René
Etude clinique et expérimentale
d'un nouvel hypotenseur : l'alpha-
tocophérylquinone
Paris Dact. In 4° 35 p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

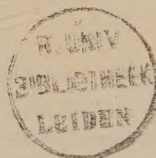
MARTIN, Pierre, Marie, René

né le 31 Août 1932 à SAINT-QUENTIN (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE D'UN NOUVEL HYPOTENSEUR

L'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE



Président : M. André LEMAIRE (Professeur)

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

Année 1924

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PURPOSE D'ÉTAT

MARTIN, Pierre, Albert, René

de la Faculté de Médecine de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ET DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR M. PIERRE, ALBERT, RENÉ

Président : M. André LAFAYETTE (Président)

ÉDITIONS A. C. L. A. 10, rue de la Harpe - PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15-1-59

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancerologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUÉNU (J.)
	MÉNÉGAUX (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GENNES (L. de)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales	SOULIÉ (P.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médicale propédeutique	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	LACOMME (M.)
	N
Cliniques obstétricales	VARANGOT (J.)
	RENARD (G.)
	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MARIE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MICHAUX (L.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	LELONG (M.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	DECHAUME (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique stomatologique (Pitié)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	FEY (B.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	DJOURNO (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GIROUD (A.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	N
Embryologie	VERNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEPARIS (M.)
Histologie	
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...	
Pathologie et thérapeutique générales		GARGIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale		CHEYMOL (J.)
Physiologie		BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)		BARGETON (D.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL (J.)
Thérapeutique		BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (G.) COUINAUD (G.) OLIVIER (G.)	Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.) VOURC'H (G.)	Oto-rhino-Laryngologie	{ DEBAIN (J.)
Anesthésiologie	{ NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.L.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Pathologie chirurgicale	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERGADIER PERKOTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	{ BOURLIÈRE (F.), m. conf.	Pathologie exotique	{ SCHNEIDER (J.)
Biologie médicale	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Carcinologie	{ DUPERRAT (B.)		{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) GOURY (G.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	{ LEDOUX-LEBAUD (G.)		
Electro-Radiologie	{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		
Embryologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		
Hématologie	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Histologie	{ CORNÉT (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)		
Maladies Infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENQUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	{ DAVID (M.)		
Neurologie	{ LHERMITTE (F.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)		
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	JOSEPH (R.)	Pneumo phthisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (O.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pharmacologie	ROSSIER (A.)	Stomatologie	CERNÉA (P.)
	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.		CHAPUT (K ^{me} A.), m.c. agr.
	BOISSIER (J.)		GRELLET (M.)
Physiologie	LEGHAT (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	PARROT (J.), pr. s. ch.		LAMOTTE (M.)
Physique médicale	DEJOURS (P.)	Urologie	QUENU (L.)
	GOUGEROT (L.), m. conf.		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique SÈZE (S. de)	
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	HUQUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (G.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique .	DESVIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)		BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires M^{me} BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.), M^{lle} MURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs M^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires { M^{me} CONTET (J.), M^{lles} LAURENT (H.),
LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

qui ont fait le généreux sacrifice de mes études

En témoignage d'affection et de profonde reconnaissance.

AU PROFESSEUR ANDRE LEMAIRE

Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale

Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'insigne honneur de présider cette thèse.

Avec notre reconnaissante gratitude.

AU DOCTEUR J. LOEPER, PROFESSEUR AGREGÉ

a qui nous devons l'idée et les directives de ce travail.

En remerciement de la confiance dont il nous a toujours honoré
et de l'enseignement qu'il nous a dispensé.

Avec toute notre déférente et respectueuse affection.

AU DOCTEUR ROBERT MADURO, PROFESSEUR AGREGÉ

qui guide avec bienveillance nos débuts dans la spécialisation.

AU DOCTEUR PIERRE RAMEIX

en remerciement de son enseignement de Chef de Clinique.

AU DOCTEUR G. PERES

Chef de Travaux à la Faculté des Sciences de Lyon

en remerciement de l'aide et des conseils qu'il nous a apportés
pour la réalisation de ce travail.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

PROFESSEUR E. CHABROL

PROFESSEUR F. CADENAT

DOCTEUR OBERLIN

DOCTEUR H. WELTI

PROFESSEUR AGREGE M. ROBEY

PROFESSEUR L. DE GENNES

PROFESSEUR R. KOURILSKI

DOCTEUR CHEVALLEY

DOCTEUR P. LANCE

PROFESSEUR R. MERLE D'AUBIGNE

PROFESSEUR F. COSTE

PROFESSEUR A. AUBIN

PROFESSEUR AGREGE R. MADURO

PROFESSEUR F.P. MERKLEN

PROFESSEUR P. MOLLARET

PROFESSEUR T. ALAJOUANINE

PROFESSEUR AGREGE R. LESOBRE

DOCTEUR R. SOUPAULT

DOCTEUR CELICE

PROFESSEUR AGREGE J. LOEPER

Avec toute ma gratitude pour l'enseignement
qu'ils nous ont dispensé.

AU PERSONNEL MEDICAL

DE L'HOPITAL ALBERT CHENEVIER A CRETEIL (SEINE)

dont la coopération assidue et spontanée
a facilité la réalisation de ce travail.

En hommage à son dévouement exemplaire.

A MES AMIS

RENE D U R O N

YVES S A U T E R A U D

PIERRE V O U T E

Médecins Aspirants au service de la Patrie

INTRODUCTION

C'est en procédant à l'examen complet de nos malades du point de vue vasculaire, que nous avons constaté les effets sur la pression artérielle de l'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE, alors que, primitivement, nous étions plutôt orientés vers la recherche d'une action cholestérolitique.

Cette action n'ayant pas été encore signalée, nous avons entrepris son étude sous les directives du Dr. J. LOEPER.

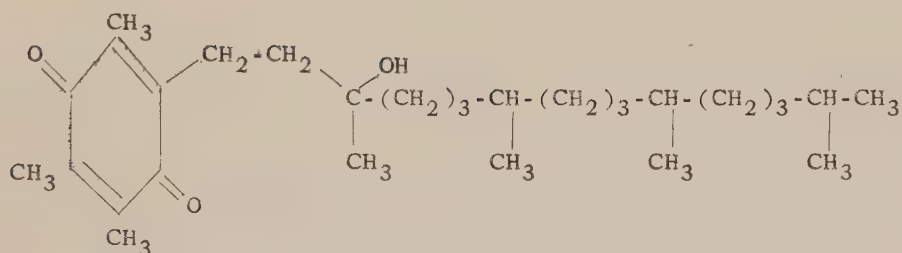
L'étude clinique a été faite chez l'homme et l'étude expérimentale chez le rat. Le Dr. BOISSIER en a établi la toxicité et en a fixé la tolérance ; de son côté le Dr. G. PERES de Lyon a recherché les propriétés pharmacodynamiques de cette molécule.

Notre travail étant centré essentiellement sur la clinique et sur l'expérimentation nous ne ferons qu'indiquer rapidement les données physico-chimiques et pharmacodynamiques.

A la suite de cette étude nous citerons quelques exemples de corps appartenant à la même "lignée" chimique, et possédant à un degré variable les mêmes propriétés hypotensives.

CONSIDERATIONS PHYSIQUES
CHIMIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES
SUR L'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE

I - FORMULE



Cette formule est proche de celle de 1'ALPHA-TOCOPHEROL ; elle présente en effet la même chaîne polyisoprénique (comme d'ailleurs les vitamines A et K) mais en diffère par le noyau benzénique.

Nous retiendrons cependant cette parenté chimique de 1'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE avec la vitamine E.

II - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Le produit se présente sous l'aspect d'un corps huileux de couleur rouge.

Il est insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques usuels.

Ce corps ne présente pas de propriétés réductrices.

Le spectre U.V. est maximum à 266 m/microns.

Il est utilisé pratiquement sous forme d'une poudre blanchâtre insipide qui est un adsorbat sur du kaolin.

III - TOXICITE ET TOLERANCE

Quelle que soit la voie d'administration chez le rat la toxicité est très faible :

D.L.50 (I.P. 24 heures) est égal à 4,25 grammes/Kg.

La tolérance est elle aussi excellente. Chez le rat on note une action inhibitrice de la croissance à la dose de 400 mg/Kg.

IV - ETUDE PHARMACODYNAMIQUE GENERALE

Cette étude sera en partie reprise ultérieurement. Nous nous bornons donc ici aux principales constatations :

1° Les propriétés pharmacodynamiques de l'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE diffèrent de celles de la vitamine E malgré leur formule voisine (G. Peres et Coll.)

2° Ce corps semble avoir une action au niveau des glandes surrénales chez le rat dans le sens de l'inhibition. Cette action n'a pas été retrouvée, les conditions d'expérience variant.

3° L'action cholestérolitique hépatique présumée par certains auteurs n'a pas été vérifiée par BOISSIER.

Cliniquement ce pouvoir n'a pas non plus été mis en évidence sur le sérum :

- la cholestérolémie
- le pouvoir cholestérolitique
- la réaction de KUNKEL au phénol

ne subissant pas de variations significatives.

4° En ce qui concerne les protéines, on note assez souvent par électrophorèse sur papier une légère diminution de l'albumine avec augmentation des alpha-2 globulines d'une part et avec la même fréquence une augmentation des alpha-lipoprotéines avec diminution des beta-lipoprotéines et de ce fait baisse du rapport beta/alpha.

5° L'activité vitaminique recherchée par différents auteurs reste douteuse :

- dans la dystrophie musculaire du jeune lapin l'alpha-tocophérylquinone serait (Farber et Coll.) ou ne serait pas capable (Colombic et Mattel) de remplacer l'alpha-tocopherol.

- J.B. Mackensie conclue à l'analogie d'action et d'activité biologique avec la vitamine E mesurée par la suppression de la créatininurie chez les rats carencés dystrophiques.

- Chez le rat male l'alpha-tocophérylquinone paraît sans effets sur les gonades (Peres et Cosnier).

EN RESUME de ces considérations générales nous retiendrons :

- 1 - la très faible toxicité du produit
- 2 - son action métabolique légère
- 3 - la possibilité d'une action au niveau des surrénales
- 4 - le doute concernant l'action vitaminique
- 5 - l'absence d'action sur les gonades du rat mâle.

ETUDE CLINIQUE DE L'ACTION DE L'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE SUR LA PRESSION ARTERIELLE

Comme nous l'avons dit c'est en examinant systématiquement nos malades soumis à une thérapeutique visant surtout une action sur les lipides et le cholestérol, que nous avons observé une baisse tensionnelle fréquente.

MODALITES DU TRAITEMENT

Le produit a été étudié chez 40 malades hypertendus anciens pour la plupart ; le traitement a duré de trois semaines à deux mois.

Il a été employé sous forme de poudre en cachets.

Les doses ont varié de 150 mg à 300 mg par 24 heures réparties en deux ou trois prises en dehors des repas.

Les résultats sont les suivants :

- a - dans 15 cas la baisse est égale ou supérieure à 4 cm de Hg
- b - dans 11 cas la baisse se situe entre 4 et 2 cm de Hg ;
- c - dans 14 cas la baisse est inférieure à 2 cm de Hg ou nulle.

MODE D'ACTION DU PRODUIT

1 - Effet hypotenseur portant sur la maxima et fréquemment sur la minima.

2 - L'abaissement est progressif : huit jours en général, plus rarement en deux ou trois jours.

3 - Après arrêt du traitement la remontée tensionnelle est assez rapide ; il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses à la fin de chaque cure. On détermine d'ailleurs ainsi une dose d'entretien variable dans chaque cas.

TOLERANCE

Rappelons encore que la toxicité est pratiquement nulle.

AUX 40 CAS exposés nous pouvons ajouter 30 observations antérieures (étude sur le cholestérol), Nous avons maintenant plus d'un an de recul et d'expérience pour conclure à l'absence de troubles dus à l'absorption du médicament.

En effet nous n'avons jamais observé

- ni troubles dyspeptiques
- ni réaction de type allergique, sauf une fois ; on ne peut donc pas l'imputer au produit
- ni aucun trouble neurologique
- ni asthénie, ni fatigue.

EN PARTICULIER pas de vertiges ni de nausées comme on l'observe parfois avec la réserpine et d'autres hypotenseurs.

CEPENDANT nous avons eu parmi les malades traités trois accidents cérébraux. Ces sujets présentaient une hypertension sévère et avaient fait auparavant plusieurs accidents hémiplegiques si bien qu'aucune thérapeutique ne semblait pouvoir éviter l'issue fatale ; peut être ces faits posent-ils le problème des risques des hypotenseurs chez les terrains à fragilité vasculaire particulière et chez les scléreux? Chez ces malades le traitement n'avait d'ailleurs pas modifié la pression artérielle.

JAMAIS NON PLUS nous n'avons observé d'hémorragie ou de purpura. Les temps de saignement et de coagulation et le taux de prothrombine n'ont pas varié sous traitement (examens entrepris systématiquement).

ACCOUSTOMANCE

Les traitements prolongés d'une part, l'emploi de doses successives variables d'autre part permettent de conclure qu'il n'y a pas d'accoutumance rapide au produit.

On a observé dans 4 cas une remontée de T.A. sous traitement mais ce phénomène est commun à d'autres hypotenseurs sans qu'on puisse l'interpréter comme un phénomène d'accoutumance.

POSOLOGIE

1 - LA DOSE MINIMA active peut être fixée à 100 mg par 24 heures.

2 - LA DOSE OPTIMA varie avec chaque malade.

On a enregistré en effet d'aussi bons résultats avec 150 mg qu'avec 300 mg, chez certains sujets la dose efficace est légèrement supérieure

3 - LA DOSE D'ENTRETIEN est de l'ordre de 100 mg. Cependant il est préférable d'utiliser 150 mg.

Si l'on observe aucune baisse avec 100 mg il est exceptionnel de l'obtenir avec des doses plus élevées, ce qui peut se résumer ainsi : si le sujet est sensible au traitement la dose minima active sera de 100 mg mais l'importance de l'abaissement tensionnel ne sera pas toujours proportionnel à la dose administrée. Cette remarque sur laquelle nous avons insisté nous paraît impliquer un mécanisme d'action différent de celui des hypotenseurs habituels. Nous le discutons un peu plus loin dans ce travail.

EN RESUME

1 - L'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE abaisse la tension artérielle dans 65 % des cas étudiés dont 40 % de résultats très nets.

2 - La posologie varie de 200 à 400 mg par jour.

3 - La tolérance est excellente.

4 - Il n'y a pas d'accoutumance.

DETAIL DES OBSERVATIONS CLINIQUES

I - CAS OU LA BAISSSE EST SUPERIEURE OU EGALE A 4 CM DE Hg

1 - Mr Q... 68 ans

- H.T.A. essentielle à 19 - 11. Obèse, artérioscléreux
- 6 cachets par jour : après une semaine T.A. : 13 - 8
- Arrêt du traitement au bout de 20 jours.
En 3 jours T.A. : 17 - 11
Au bout de 15 jours T.A. : 20 - 12
- Reprise du traitement : baisse progressive à 15 - 9 qui se maintient après arrêt du traitement pendant 3 mois (observation unique).

2 - Mr G... 64 ans

- H.T.A. essentielle avec lésions du fond d'oeil.
Antécédents de tuberculose pulmonaire.
- 6 cachets par jour : la T.A. qui est à 19 - 10 baisse progressivement à 15 - 9 et remonte progressivement au chiffre initial après arrêt.
- Reprise du traitement : baisse à 13 - 9 puis remontée sous traitement à 19 - 10 suivie d'une nouvelle baisse.

3 - Mr R... 61 ans

- H.T.A. à 19 - 5
Anévrisme syphilitique de l'aorte avec aortite et insuffisance cardiaque.

- 6 cachets par jour.
- Baisse en 8 jours à 12 - 4 puis remontée à 15 - 5 puis 20 - 5 après arrêt du traitement.

4 - Mr T... 73 ans

- H.T.A. essentielle à 27 - 14 hémiparalysique.
- 6 cachets par jour : baisse à 22 - 14 en 8 jours ; 2 jours après arrêt du traitement poussée à 30 - 16.

5 - Mr C... 70 ans

- H.T.A. essentielle à 19 - 10 Tabès
- 3 cachets pendant 10 jours : abaissement à 16 - 9
Arrêt du traitement : remontée à 18 - 10.
- Reprise avec 6 cachets : abaissement à 13 - 5 en 8 jours.
On diminue à 3 cachets puis 1 cachet : la T.A. se maintient à 13 - 8.

6 - Mme B... 68 ans

- H.T.A. essentielle à 24 - 13
- 6 cachets par jour : baisse à 18 - 12 en une semaine puis remontée sous traitement à 25 - 13 suivie d'une chute à 17 - 9.
- A l'arrêt du traitement remontée à 20 - 10 en 2 jours sans dépasser ce chiffre les jours suivants.
- Nouvelle cure (6cachets) : baisse progressive à 16 - 10.
Après arrêt remontée à 23 - 11 en 2 jours.

7 - Mme B... 70 ans

- H.T.A. ancienne à 23 - 13. Hémiplégie en 1949

Importants troubles fonctionnels (bourdonnements, céphalées, troubles de la vue).

- 6 cachets par jour : la T.A. à 26 - 15 au début du traitement baisse en 10 jours à 21 - 13.

- Arrêt du traitement et remontée à 26 - 15 ; nouvelle baisse à 21 - 13 à la reprise du traitement.

8 - Mr G... 83 ans

- H.T.A. à 19 - 12, artériosclérose, diabète, coronarite.

- 6 cachets par jour : en 8 jours T.A. : 14 - 9 qui se maintient à 15 - 9 12 jours après l'arrêt du traitement.

9 - Mme G... 53 ans

- H.T.A. à 19 - 12, séquelles d'encéphalopathie infantile (paraplégie spasmodique)

- 3 cachets par jour : baisse en une semaine à 12 - 9.
La malade change de service.

10 - Mme M... 70 ans - Maladie de Parkinson

- H.T.A. à 19 - 10

- 3 cachets par jour : en une semaine baisse à 13 - 8.

11 - Mme L... 65 ans - Chorée chronique

- T.A. 18,5 - 10

- 6 cachets par jour : abaissement de la T.A. à 15 - 10
Pendant le traitement l'agitation de la malade a semblé diminuer.

12 - Mme D... 63 ans Hémiplegie droite avec aphasie
Pas d'antécédents pathologiques spéciaux.

- H.T.A. essentielle à 18 - 11
- 3 cachets : la T.A. s'abaisse à 16 - 10 en une semaine
Avec 6 cachets : la T.A. s'abaisse à 14 - 8

13 - Mme C... 70 ans

- H.T.A. essentielle à 27 - 13 chez une obèse
- En une semaine avec 6 cachets par 24 heures, la T.A. s'abaisse à 25 - 11, puis le 12ème jour à 20,5 - 9.
Le 22ème jour, légère remontée à 22 - 10
- La T.A. se stabilise à ce chiffre.

14 - Mme B... 73 ans

- H.T.A. essentielle avant le traitement à 24-10
- 6 cachets par 24 heures : baisse progressive à 18-10 en une semaine
Arrêt du traitement : 2 jours après : 23-10
Reprise avec 3 cachets : baisse à 19-10

15 - Mr R... 74 ans Diabète et H.T.A. ancienne ;
Insuffisance cardiaque

- T.A. : 23-10

- 6 cachets par jour : baisse progressive à 16-9
Arrêt du traitement : 2 jours après T.A. : 23-10

II - CAS MOYENS (Baisse entre 4 cm et 2 cm de Hg)

16 - Mr C... 83 ans

- H.T.A. ancienne à 21-9
- Hémiplégie
- Après 6 cachets : T.A. : 18-10 en une semaine
- Pas de remontée tensionnelle immédiate.
Après arrêt du traitement : remontée progressive en 8 jours.

17 - Mr D... 70 ans Artérioscléreux

- T.A. : 15-8
- Pendant le traitement : abaissement progressif à 12,5-7
Un mois après arrêt du traitement : T.A. : 13-7

18 - Mme F... 80 ans

- H.T.A. ancienne 24-14
- Le 15ème jour du traitement baisse à 21-12,5
- Arrêt du traitement, remontée progressive en 8 jours

19 - Mme M... 60 ans

- H.T.A. ancienne 24-14

- Pendant le traitement T.A. 18-10
- Remontée à 20, 3 jours après l'arrêt du traitement.

20 - Mme C... 67 ans

- T.A. 28-16
- Deux hémipariés anciennes
- Après un mois de traitement 25-15
- Arrêt du traitement. En 4 jours la T.A. remonte à 28-16 et 4 jours après ictus et décès de la malade.
La montée tensionnelle qui a suivi l'arrêt du traitement paraît responsable de l'ictus.

21 - Mme L... 60 ans

- H.T.A. essentielle à 22-12
- Abaissement progressif à 19-11. Se maintient à ce chiffre pendant le traitement d'un mois.

22 - Mr M... 70 ans

- H.T.A. essentielle à 22-13.
- Après une semaine de traitement : 20,5-11, puis remontée sous traitement à 22-13.
- La T.A. rebaisse ensuite à 17-9 en continuant le traitement.

23 - Mr P... 36 ans

- H.T.A. permanente à 28-15 avec poussées à 32-18 d'origine rénale probable (rein gauche exclu)

- En juin : T.A. 31-15 : début du traitement.
Baisse progressive, le 12^e jour 23-12, puis remontée à 28-13
Après 6 semaines de traitement T.A. 27-12
Arrêt
- Le 15 juin : T.A. 28-15
 - a - 3 cachets par jour : baisse à 22-12 en une semaine
remontée à 27-15 la semaine suivante
baisse à 24-14 en une semaine
Du 15 juillet au 15 août : T.A. stabilisée à 24-14
 - b.- Arrêt de la cure le 15 août
En une semaine remontée à 27-14
 - c - Après 10 jours de repos
Reprise de 6 cachets
Descente en 5 jours à 23-13 et maintien sous traitement
à 23-13 (22 septembre).

EN SOMME :

- 1 - Amélioration de l'état général : les sensations d'oppression et les étourdissements disparaissent.
- 2 - A chaque reprise du traitement la T.A. s'abaisse mais l'effet hypotenseur paraît diminuer d'intensité au cours de la cure.
- 3 - De toute façon malgré des variations assez grandes, la T.A. sous traitement se maintient à un niveau nettement plus bas qu'avant.

24 - Mr M... 60 ans

- H.T.A. à 26-14 avec poussées à 30-15
- Céphalées - Troubles fonctionnels d'hypertension.

En juin :

Début du traitement 27-16

3 cachets par jour : le 1er jour T.A. : 23-13

au bout d'une semaine T.A. : 24-15

Arrêt

Le 9 juillet : T.A. 24-12. Reprise de 6 cachets par jour

Le 1er juir : 22-12

On continue. Au bout de 8 jours T.A. : 22-12

Arrêt du traitement fin août

En fin de septembre : T.A. : 24-15

EN SOMME :

- Effet rapide de la médication
- La T.A. s'abaisse en 8 jours ; ce fait est généralement rare.
- Pas d'accoutumance

25 - Mme S... 40 ans

- H.T.A. neurotonique
- T.A. à 22-15 traitée depuis plusieurs années sans résultats par les médicaments usuels
- 6 cachets par jour :
 - 1ère semaine : T.A. 21-14
 - 2ème semaine : T.A. 20-13,5
 - 3ème semaine : T.A. 18,5-13,5

26 - Mme R... 65 ans

- H.T.A. ancienne à 20-10 avec hémiplegie
- 3 cachets : T.A. s'abaisse à 19-10

- 6 cachets : abaissement à 16,5-8. A ce moment arrêt du traitement pour troubles digestifs sans rapport semble-t-il avec le produit (seul cas de troubles digestifs).

III - CAS CONSIDERES COMME NEGATIFS (résultats inférieurs à 2 cm de Hg)

27 - Mme M... 65 ans

- T.A. : 23-11 : hémiplégie en 1955
- 6 cachets : T.A. baisse à 21-11

28 - Mr F... 65 ans

- T.A. : 17-7 : aortite syphilitique - Hémiplégie
- 6 cachets : légère baisse à 15-7 puis remontée

29 - Mme R... 70 ans

- Maladie de Parkinson
- T.A. 19-10 avant traitement
- Après traitement (6 cachets par 24 heures) de 3 semaines
T.A. 19-10
- Pas d'action du traitement

30 - Mme Q... 80 ans

- T.A. 19,5-10
- Après un mois de traitement (6 cachets par jour) T.A. 19-10

31 - Mme L... 80 ans

- H.T.A. ancienne : T.A. 22-10
- 6 cachets par jour
- Pas d'action du traitement après 3 semaines

32 - Mr R... 65 ans : Pseudo bulbaire - obèse

- T.A. 15-9
- 6 cachets par jour
- Pas d'action du traitement après 3 semaines

33 - Mr V... 70 ans : Sénilité

- T.A. 19-10
- 6 cachets pendant 15 jours : T.A. 18-10, puis reprise à 19-10

34 - Mr P... 65 ans : Hémiplégique

- T.A. 22-10
- 6 cachets par jour pendant 15 jours : T.A. 20-10 puis remontée à 21-10

35 - Mr B... 60 ans

- H.T.A. essentielle 19-10
- 6 cachets par jour : au 6ème jour du traitement 16-7, puis remontée au chiffre initial, malgré la poursuite du traitement

36 - Mr D... 65 ans : Aortite syphilitique

- H.T.A. découverte en 1952
- T.A. 24-11
- 3 cachets de 701 : aucune action
- 6 cachets de 701 : aucune action

37 - Mr L... 61 ans : Thrombose de l'artère centrale de la rétine
Artérite du membre inférieur gauche

- H.T.A. à 28-14 avec retentissement cardiaque
- 6 cachets par jour pendant 2 mois : pas d'effet du traitement
- Aucun incident, traitement parfaitement toléré malgré les doses prolongées

38 - Mr K... 67 ans : Comptable

- H.T.A. depuis 1947 (21-14)
- Troubles fonctionnels très importants
- Fond d'oeil : sclérose et hémorragies de la papille
- Echec de la RESERPINE
- 3 cachets par jour : T.A. 27-15 : aucun résultat
- 6 cachets par jour : aucun résultat
- Arrêt du traitement, 4 jours après ramollissement cérébral important et décès

39 - Mr S... 60 ans

- Trépanation en 1919 pour hématome sous dural.
Séquelles neurologiques (dysarthrie, troubles de la marche)

- H.T.A. 25-14 avec poussées à 29-17. Troubles fonctionnels
- I.V.G. par hypertension
- Enfin sclérose artérielle avec sclérose diffuse du fond d'oeil
- Ulcus perforé en 1955

Traitée sans résultats par la RESERPINE puis par l'ALPHA TOCOPHERYLQUINONE.

Pendant le traitement poussées à 28-13 : ramollissement cérébral et décès.

40 - Mme T... 83 ans

- H.T.A. ancienne à 23-11
- 4 cachets par jour
- Aucune action après 15 jours de traitement

RECHERCHES DU MODE D'ACTION
DE L'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE SUR LA PRESSION ARTERIELLE

Nos recherches ont été effectuées sur le plan clinique chez l'homme et expérimentalement sur le rat.

I - RECHERCHE CLINIQUE

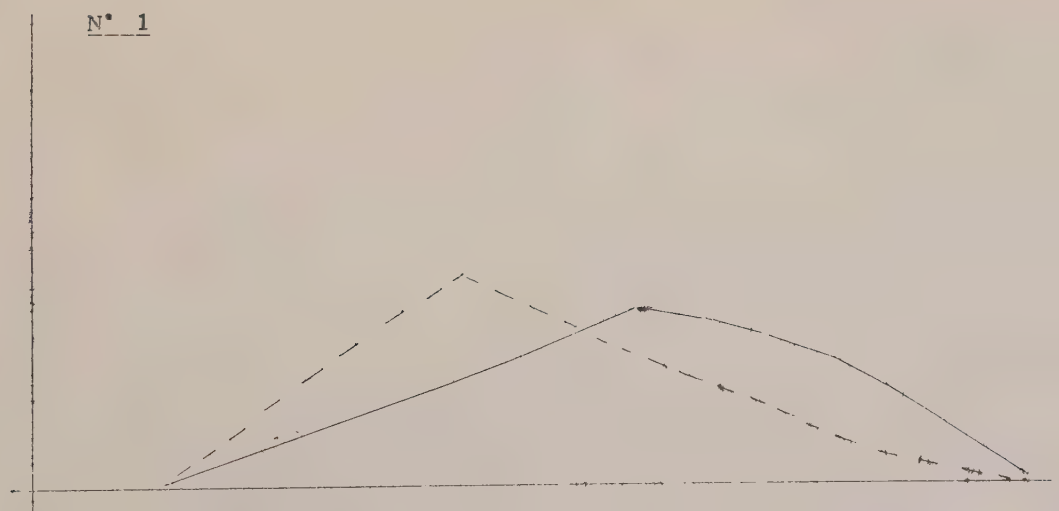
1 - RECHERCHE D'UN EFFET VASODILATATEUR PERIPHERIQUE

a - Nous n'avons pas observé de rougeur ou de chaleur localisée

b - Les indices oscillométriques artériels des membres inférieurs ne varient pas sous l'influence du traitement (6 cas étudiés)

Nous donnons 3 courbes à titre d'exemple :

COURBES OSCILLOMETRIQUES



N° 2



N° 3



sans traitement —————

avec traitement - - - - -

c - Les fonds d'oeil (4 cas pratiqués avant et pendant le traitement n'ont pas montré de phénomènes artériolaires.

Il faut reconnaître que l'étude du secteur artériolaire mériterait d'être plus approfondie : le produit n'étant pas perfusable l'expérimentation en est rendue difficile.

2 - RECHERCHE D'UNE ACTION VAGO-SYPATHIQUE

Nous avons étudié dans 6 cas les réflexes oculo-cardiaques et sino-carotidiens sans enregistrer de variations dans les réponses, en particulier la bradycardie après excitation du sinus n'est pas augmentée.

3 - DIURESE ET ELIMINATION CHLORUREE SODIQUE

a - La courbe de diurèse ne varie pas (4 cas)

b - L'élimination du CLNA n'est pas augmentée (nous donnons 3 exemples)

Remarque : Les malades étaient à un régime normal sans restriction chlorurée sodique.

TABLEAU D'ELIMINATION DES CHLORURES URINAIRES PAR 24 HEURES

JOURS	avant		pendant traitement			
	I	II	III	IV	V	VI
Q...	5,09	10,97	7,02	3,44		
B...	3,15	2,28	1,52	2,34	7,19	2,98
D...	5,15	3,68	5,97	4,22	5,97	4,09

EN GRAMMES PAR 24 HEURES

4 - EXPLORATION DES SURRENALES

L'élimination des 17 Céto-stéroïdes dosés chez 10 malades avant et après 17 jours de traitement subit des variations désordonnées qui ne permettent pas de conclure.

Voir tableau ci-dessous :

DOSAGES DES 17 CETO-STEROIDES EN MILLIGRAMMES PAR 24 HEURES

	AVANT	APRES
Mr P...	11,5	13
Mme P...	9	10
Mr L...	13,50	17
Mme C...	11,50	18,50
Mme L...	5	5
Mr G...	10	21,40
Mr C...	4,40	3,50
Mr M...	5,20	5,80
Mme B...	4,20	3,40
Mme B...	6,50	2,60

Nous compléterons d'ailleurs cette étude sur le plan expérimental.

5 - RECHERCHE D'UNE ACTION CENTRALE

- a - On n'observe pas d'action sur le sommeil
- b - Pas non plus d'action sédative
- c - Nous avons en outre exploré quelques malades neurologiques (4 Parkinsoniens et 3 Choréiques chroniques).

Chez les 1ers aucune action notable tandis qu'il nous a semblé obtenir une action sédative motrice dans la chorée chronique.

6 - FACTEURS GENERAUX

- a - Le type de l'H.T.A. ne paraît pas avoir d'influence franche sur le succès ou l'échec de la thérapeutique.

Nous retiendrons cependant l'action favorable dans les H.T.A. d'origine rénale ou présumée telle.

- b - L'AGE n'a pas d'influence
- c - CHEZ LE SUJET NORMAL des doses de 450 MG par 24 heures prolongées pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois n'ont pas modifié la T.A. (T.A. à 11-9).

Malgré ces traitements prolongés aucun trouble n'a été observé confirmant ainsi la bonne tolérance du produit.

- d - CEPENDANT nous avons vérifié que généralement ce sont les mêmes malades qui réagissent ou restent insensibles à notre thérapeutique et aux autres hypotenseurs telle la RESERPINE.

On ne peut pour autant faire de rapprochement dans leur mécanisme d'action.

II - RECHERCHE EXPERIMENTALE

Etant donnée l'action présumée au niveau de la surrénale, nous avons recherché sur le rat les modifications possibles après un traitement prolongé.

- La médication a été administrée par voie buccale, mélangée à l'alimentation à la dose de 50 mg par animal et par jour
- 10 RATS ont été traités ainsi pendant trois mois (quelques animaux ont été sacrifiés à la fin du deuxième mois)
- 9 RATS TEMOINS ont reçu la même alimentation sans le médicament.

RESULTATS :

Nous avons noté pendant cette expérimentation :

- 1 - Un léger retard pondéral chez les animaux traités au bout d'un mois

Poids moyen

Rats traités	183 Gr
Rats témoins	197 Gr

Ce retard s'atténue par la suite : au bout de 2 mois 1/2 :

Rats traités	229 Gr
Rats témoins	240 Gr

- 2 - Une sensibilité plus grande aux lésions cutanées avec tendance à un processus de cicatrisation hypertrophique dans le lot des animaux traités.
- 3 - Les constatations anatomiques et biologiques sont résumées dans le tableau suivant :

POIDS MOYEN DES ORGANES APRES TRAITEMENT

	Animaux traités	Témoins
POIDS DU CORPS	229 g	240 g
THYROIDE	28 mg	25 mg
TESTICULE	1210 mg	1275 mg
HYPOPHYSE	8 mg 05	7 mg 40
SURRENALES	43 mg	40 mg

DOSAGES BIOLOGIQUES (sur la glande surrénale)

ACIDE ASCORBIQUE	578 mg %	556 mg %
CHOLESTEROL	370 mg %	350 mg %

4 - EXAMENS HISTOLOGIQUES

a - Au niveau des thyroïdes nous n'avons noté aucun signe d'hyper ou hypofonctionnement.

b - Les surrénales n'ont pas montré de modifications de la corticale : la médullaire paraissait normale.

Après deux mois de traitement il existe une légère diminution des spongiocytes que l'on ne retrouve pas chez les animaux sacrifiés plus tardivement.

c - Au niveau de l'hypophyse on note une tendance modérée mais constante à la basophilie anté-hypophysaire :

- le nombre des cellules basophiles est accru
- certaines sont intactes
- d'autres dépourvues de granulations cytoplasmiques avec des aspects de corps en haltères polychromatophiles, si-

gne vraisemblable d'épuisement par hyperfonctionnement ; ces stigmates sont plus nets chez les animaux sacrifiés plus précocement.

- le lobe nerveux est normal

DISCUSSION

- a - Le poids des surrénales et des hypophyses est sensiblement le même chez les animaux traités ; cette différence est trop faible pour avoir une valeur formelle, étant donnée la difficulté de ces manipulations.
- b - Le testicule est plus petit chez les rats soumis au traitement cette différence semble en rapport avec la différence de poids.
- c - Les dosages au niveau de la surrénale ne permettent pas de conclure par contre la légère diminution des spongiocytes et la minime réaction hyperplasique avec réaction basophile peut se voir dans des états d'HYPOFONCTIONNEMENT surrénal.
- d - A ces constatations nous ajouterons les dosages des 17 CETO-STEROIDES urinaires, dont voici les résultats par 24 heures :

	Rats traités (10)	Témoins (9)
avant traitement	120 gammas	100 gammas
après 2 mois de traitement	ZERO	120 gammas

A PRIORI ces résultats indiqueraient un épuisement total de la surrénale des rats soumis au médicament ; cependant la difficulté des dosages chez le rat d'une part, la non concordance des résultats histologiques d'autre part nous font faire des réserves sur la valeur de ces résultats. Rappelons encore que d'autres auteurs ont conclu dans le sens d'une action inhibitrice à ce niveau ; il se peut que notre expérience ait duré trop longtemps et que des phénomènes de compensation soient apparus.

CONFRONTATIONS DES RECHERCHES CLINIQUES ET EXPERIMENTALES

Si l'on doit conclure à notre ignorance actuelle sur le mécanisme d'action de ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE sur la pression artérielle et sur l'organisme en général, certains points méritent à notre avis d'être retenus :

- 1 - Ce médicament ne modifie pas la T.A. du sujet "normotendu", ce fait nous l'avons longuement vérifié ; d'autre part il ramène la T.A. de l'hypertendu à un chiffre au-dessous duquel il ne semble pas que l'on puisse descendre sans occasionner de troubles, autrement dit ce médicament ramènerait la pression artérielle à une "pression physiologique" convenant à chaque individu.
- 2 - Sa parenté avec la vitamine E pourrait évidemment évoquer la possibilité d'une action de type vitaminique au niveau de la musculature lisse des vaisseaux ; ce n'est qu'une hypothèse à notre avis peu vérifiable pour l'instant.
- 3 - L'intervention au niveau de l'axe hypophyso-surrénalien reste donc l'hypothèse la plus valable actuellement ; il ne semble pas par contre qu'il y ait d'action au niveau de l'hypothalamus puisqu'on n'observe aucune manifestation clinique de ce type.

EN CONCLUSION

L'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE semble abaisser la pression artérielle des sujets hypertendus et de ceux-ci exclusivement.

Le mécanisme de l'action, assez mal précisé, paraît impliquer l'intervention de l'axe hypophyso-surrénalien.

INVESTIGATIONS CLINIQUES DANS D'AUTRES DOMAINES

QUE LA PRESSION ARTERIELLE

La coïncidence de l'H.T.A. avec d'autres affections chez les mêmes malades et les observations que nous avons faites dans ces circonstances nous a donné l'idée de cette exploration. Nous ne ferons que rapporter quelques observations, certaines nous ayant été communiquées.

NEUROLOGIE

1 - UN CAS DE DERMATOMYOSITE (Prof. THIERS)

Confirmée par l'électromyographie et la créatine urinaire a été améliorée de manière indiscutable par l'alpha-tocophérylquinone

- amélioration de l'érythème
- disparition à peu près complète de l'oedème facial et digital
- disparition des douleurs musculaires et de l'asthénie

2 - SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (Prof. THIERS)

Résultats particulièrement favorables.

Nous n'avons pas personnellement retrouvé cette action (2 cas) mais nos malades en étaient à un stade particulièrement avancé de cette affection.

3 - CHOREE CHRONIQUE

- 3 cas observés personnellement
- diminution des phénomènes moteurs, en particulier amélioration de la marche

- il est difficile de conclure formellement dans cette affection ou le psychisme est modifié.

4 - SCLEROSE EN PLAQUES

- 4 cas traités pendant 3 semaines
- aucun effet sur la contracture ni sur les autres signes
- là, aussi, évolution avancée.

CARDIOLOGIE

- 3 cas d'angor pectoris
- pas d'espacement notable des crises
- pas d'action sur les crises elle-mêmes

PSYCHIATRIE

Nous avons essayé sans succès l'alpha-tocophérylquinone chez quelques malades hospitalisés pour anxiété.

EN RESUME : L'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE ne semble pas avoir d'action chez l'homme en dehors de la pression artérielle, sauf peut-être dans quelques affections neurologiques.

On ne peut par ces observations éclairer le mécanisme d'action.

ESSAIS CLINIQUES DE MOLECULES VOISINES

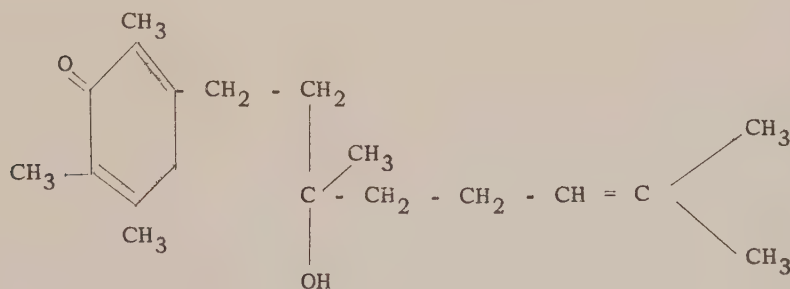
DE L'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE

A la suite de l'alpha-tocophérylquinone on a isolé des molécules appartenant à la même famille chimique ; il nous a paru intéressant de signaler dans ce travail nos premiers résultats cliniques.

I - TRIMETHYL-DIMETHYL-OCTENE-OL-BENZOQUINONE

C'est une huile orangée très visqueuse :

- poids moléculaire : 205
- insoluble dans l'eau
- FORMULE :



- RESULTATS :

Nous avons étudié sur 10 cas d'hypertension l'action de cette molécule à la dose de 300 à 400 mg par jour pendant environ 3 semaines.

a - dans 5 cas la baisse tensionnelle est de l'ordre de 2 à 3 cm de HG

b - dans les 5 autres cas aucun effet n'a été enregistré sur la I.A.

c - la tolérance est excellente.

II - METHYL-TRIMETHYL-TRIDECANE DIMETHYL-CHROMANEQUINONE

Même aspect physique et mêmes propriétés que le corps précédent.
Soluble dans l'alcool.

- RESULTATS :

Nous avons obtenus dans 50 % des cas une baisse tensionnelle légèrement supérieure à celle obtenue avec le corps précédent.

EN CONCLUSION

Le fait de remanier la chaîne latérale modifie les propriétés hypotensives de la molécule, on peut donc penser à priori que c'est la chaîne latérale et non pas le noyau benzénique qui est le support de ces propriétés.

CONCLUSIONS GENERALES

I - L'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE que nous avons étudiée est un corps nouveau voisin de la vitamine E par sa formule mais il n'a pas les mêmes propriétés biologiques. Il est très peu toxique et bien toléré.

II - LES RESULTATS SUR LA TENSION ARTERIELLE

étudiés chez 40 malades sont les suivants :

- 37 % de résultats très nets, la baisse tensionnelle étant égale ou supérieure à 4 cm de HG.
- 27 % de résultats moyens, la baisse tensionnelle se situant entre 4 et 2 cm de HG.
- 36 % d'échecs (baisse inférieure à 2 cm de HG.)

Cette hypotension s'installe progressivement en général en un délai de 5 à 6 jours ; elle cesse plus rapidement.

L'abaissement porte sur la maxima et sur ma minima.

Les doses utilisées (voie buccale) sont de 200 à 400 mg par jour réparties en 2 à 3 prises en dehors des repas.

L'arrêt du traitement sera précédé d'une diminution Progressive des doses.

III - LE MECANISME D'ACTION a été étudié sur trois plans :

- Cliniquement nous n'avons pas enregistré d'action vaso-dilatatrice périphérique ni d'action sédatrice de type central.

Ni l'âge, ni le type de l'hypertension ne Paraissent influencer sur les résultats ;

- au point de vue biologique nous n'avons pas observé de modifications de la diurèse et des éliminations du ClNa et des 17 céto-stéroïdes ;

- expérimentalement il n'a pas été possible de mettre en évidence chez le rat de façon formelle un hypofonctionnement surrénalien ; des auteurs placés dans des conditions différentes ont conclu à cette action. Nous ne pouvons affirmer que ce soit par ce même mécanisme qu'est obtenue chez l'homme l'hypotension ; cette hypothèse peut cependant être retenue.

IV - LES INVESTIGATIONS CLINIQUES dans d'autres domaines n'ont pas abouti à des résultats très positifs.

V - LES ESSAIS CLINIQUES DE MOLECULES VOISINES ont montré que le pouvoir hypotenseur se modifiait avec la chaîne latérale de la formule chimique, ce qui tend à prouver que l'action de l'ALPHA-TOCOPHERYL-QUINONE ne s'apparente pas à celle des quinones.

La voie est ouverte à la découverte d'autres corps de la même famille et peut être plus actifs encore.

VI - L'INTERET DE L'ALPHA-TOCOPHERYLQUINONE réside dans :

- son excellente tolérance d'une part ;
- sa douceur d'action d'autre part qui à notre avis marque un progrès sur les hypotenseurs usuels.
- Enfin, son action dans 64 % des cas nous semble en faire un hypotenseur particulièrement intéressant.

Nous insistons pour terminer sur la nécessité d'employer des doses dégressives car les poussées tensionnelles après traitement ne sauraient être sans inconvénients ; ce fait n'est pas particulier à l'alpha-tocopherylquinone, comme si l'on ne pouvait relâcher le frein que l'on a imposé à un organisme dérégulé.

Vu, le Président de Thèse :

A. LEMAIRE

Vu, le Doyen de la Faculté :

L. BINET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

1 - BOISSIER (J)

Rapport de la commission des Essais Thérapeutiques - 23 mai 1957 -
Communication personnelle.

2 - COLOMBIC (C) et MATTEL (H.A.)

J. Biol chem 135 (1940) 339-340

3 - FARBER (M.C.) MILMAN (A.E.) MILHORAT (A.T.)

Hoppe seyler's Z. physiol. chem. (1953) 295 318-23

4 - LOEPER (J.)

Communication personnelle (Etude expérimentale chez le rat)

5 - LOEPER (J.) MARTIN (P.)

Action hypotensive de l'alphatocophérylquinone
Thérapie 1959 XIV 268-270

6 - MACKENSIE (J.B.)

Biological anti-oxydants New-York (1950) 174-181

7 - PERES (G.)

Etude pharmacodynamique générale 1958
Communication personnelle.

8 - PERES (G.) COSNIER (J.)

Communication personnelle 1959

9 - PERES (G.) PERROT (G.)

Le Médecin Libre 1959 N° 2 29-30

10 - PERES (G.) JOUANNE TEAU (J.) ZWINGELSTEIN (G.)

Therapie 1959 XIV 271-274

11 - THIERS, JOUANNE TEAU, ZWINGELSTEIN, COLOMB D., FAYOLLE J. et
TAINE B.

Lyon Médical 1957 197 588-589

